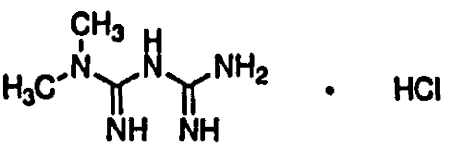
METFORMINA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina clorhidrato 500mg Tabletas Recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:
Metformina clorhidrato gránulos al 95% equivalente a 500mg de Metformina Clorhidrato
Excipientes c.s.



3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidina, clorhidrato.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Metformina 500 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

a. Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-ureas.

   Especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrita y el ejercicio por si solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado. Se ha demostrado una reducción de las complicaciones de la diabetes en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y sobrepeso tratados con metformina como tratamiento de primera línea tras el fracaso de la dieta.

b. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo I insulinodependientes, según criterio del especialista.
   En adultos, metformina puede usarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales o con insulina.

c. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.

d. Coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo II en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas.
   En niños a partir de 10 años y en adolescentes, metformina puede usarse en monoterapia o en combinación con insulina.

4.2. Posología y forma de administración

Metformina debe administrarse por vía oral, durante o después de las comidas.

Adultos

Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II

- La dosis inicial normal es de 500 mg o 850 mg de metformina 2 ó 3 veces al día administrados durante o después de las comidas. Al cabo de 10 a 15 días, se debe realizar un ajuste de la dosis, en función de los valores sanguíneos de glucosa. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 3 g de metformina clorhidrato al día, divididos en 3 tomas.
- En caso de sustitución de otro antidiabético oral por metformina se debe suspender el tratamiento anterior e iniciar el tratamiento con metformina a las dosis indicadas anteriormente.

Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo I insulinodependientes

Metformina e insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control glucémico. Metformina se administra a la dosis inicial normal de 500 mg o 850 mg 2 ó 3 veces al día, mientras que la posología de insulina se ajusta en función de los niveles de glucosa en sangre.

Síndrome del ovario poliquístico

La dosis recomendada de Metformina para el tratamiento de mujeres con síndrome del ovario poliquístico es 1500 a 2000 mg diarios por vía oral, en dosis divididas.

Pacientes de edad avanzada

Debido a la posible reducción de la función renal en pacientes de edad avanzada, la dosis de metformina se debe ajustar según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal.

Niños y adolescentes

Monoterapia y combinación con insulina

Metformina se puede utilizar en niños a partir de 10 años de edad y adolescentes. La dosis inicial normal es de 500 mg o 850 mg una vez al día, administrados durante o después de las comidas. Al cabo de 10 a 15 días, se debe realizar un ajuste de la dosis, en función de los valores sanguíneos de glucosa. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2 g de metformina al día, divididos en 2 ó 3 dosis.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes.
- Grave desestabilización de la diabetes, ya sea con pre-coma o cetoacidosis.
- No está indicado en el tratamiento del coma diabético ni de la diabetes juvenil.
- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 mL/min)
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste yodados.
- Enfermedad que pueda causar hipoxia tisular (insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio reciente, insuficiencia respiratoria.)
- Alcoholismo crónico, agudo o consumo excesivo de bebidas alcohólicas.
- Cirugía mayor electiva.
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia hepática y/o cardiovascular
- Anorexia, nausea y diarrea

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Su uso requiere chequeo periódico del lactato sanguíneo.
Este producto no es un sustituto de la insulina.
El uso terapéutico de este producto no excluye el cumplimiento de las indicaciones diabéticas e higiénicas ordenado por su médico.
Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día.
Los pacientes en sobrepeso deben continuar con una dieta restringida en energía.
Deben realizarse regularmente pruebas usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes.
La metformina sola no produce hipoglucemia, pero debe tenerse precaución si se usa en combinación con insulina o con otros antidiabéticos orales.
Si aparecen manifestaciones de intolerancia gástrica (náuseas, vómito), consulte a su médico.
Precaución en personas mayores de 80 años.
No se recomienda en menores de 10 años.

Se recomienda realizar monitoreo regular de los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con hipotiroidismo. (Ver 4.8 Reacciones Adversas).

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a disminución de los niveles séricos de vitamina B12, lo cual puede causar neuropatía periférica. Se recomienda monitorear los niveles de vitamina B12.

<u>Acidosis láctica</u>

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria (alta mortalidad en ausencia de pronto tratamiento), que puede ocurrir debido a la acumulación de la metformina. Existen casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, principalmente en pacientes diabéticos con falla renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe ser reducida, evaluando también otros factores de riesgo asociados tales como diabetes escasamente controlada, cetosis, ayuno prolongado, excesiva ingesta de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con la hipoxia.

Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en el evento de signos no específicos, tales como calambres musculares, con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa.

A la acidosis láctica le sigue la disnea acidótica, la hipotermia y el coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son el reducido pH en sangre, niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/L, un incrementado intervalo del anión y una incrementada relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, debe descontinuarse la metformina y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

Los médicos deberán alertar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.

<u>Función renal</u>

Ya que la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que la depuración de la creatinina y/o los niveles de creatinina en suero sean determinados antes de comenzar el tratamiento y posteriormente, de forma regular:

- Al menos anualmente en pacientes con función renal normal.
- Al menos 2 - 4 veces al año en pacientes con depuración de la creatinina al límite más bajo del normal, en individuos ancianos.

La reducida función renal en individuos ancianos es frecuente y asintomática. Precaución especial debe ejercerse en situaciones donde la función renal puede verse perjudicada, por ejemplo, al comenzar la terapia antihipertensiva o la terapia diurética y al comenzar la terapia con algún agente anti-inflamatorio no esteroideo (AINE).

<u>Administración de materiales de contraste yodados</u>

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en estudios radiológicos puede llevar a falla renal. Esto puede inducir una acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por consiguiente, dependiendo de la función renal, debe descontinuarse la metformina 48 horas antes de la prueba o desde el momento de la prueba y no puede ser restablecida sino 48 horas más tarde y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberla encontrado normal.

Cirugía
Debe descontinuarse la metformina 48 horas antes de una cirugía mayor electiva. La terapia no debe restablecerse antes de 48 horas posteriores a la cirugía y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberla encontrado normal.

Otras precauciones
Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes en sobrepeso deben continuar una dieta restringida en energía.

Deben realizarse regularmente pruebas usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes.

La metformina sola no produce hipoglucemia, pero debe tenerse precaución si se usa en combinación con insulina o con otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilúreas o meglitinidas).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metformina puede disminuir el efecto anticoagulante de fenprocumon. Por lo tanto, se recomienda monitorear de cerca el INR.

Levotiroxina puede reudir el efecto hipoglucemiante de metformina. Se recomienda monitorear los niveles de glucosa en sangre, especialmente cuando se inicia o termina el tratamiento con hormona tiroidea, y ajustar la dosis de metformina si es necesario.

No se recomienda el uso concomitante de:
Alcohol
La intoxicación alcohólica aguda se asocia con un aumento del riesgo de acidosis láctica especialmente en caso de:
- Ayuno o malnutrición,
- Insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

Medios de contraste yodados
La administración intravascular de medios de contraste yodados puede producir un fallo renal, lo que puede resultar en la acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica.

El tratamiento con metformina debe suspenderse antes de la prueba y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas y sólo tras haber reevaluado la función renal y haber comprobado que es normal.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca (ej. glucocorticoides (vías sistémica y local) y simpaticomiméticos)
Puede requerirse realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología de la metformina durante la terapia con el respectivo medicamento y tras su suspensión.

Diuréticos
Especialmente diuréticos de asa, pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden reducir los niveles de glucosa en sangre. Si es necesario, ajustar la posología de metformina durante y después de la adición o interrupción de la terapia con estos medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) se asocia a un mayor riesgo de anormalidades congénitas y mortalidad perinatal.

La información limitada sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anormalidades congénitas. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Cuando la paciente planee quedar en embarazo y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no se trate con metformina, sino con insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más próximos posible a los valores normales con el fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales.

Lactancia
La metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos/bebés con lactancia materna. Sin embargo, dado que la información disponible es limitada, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con metformina. La decisión de retirar la lactancia materna deber tomarse teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia y el riesgo potencial de los efectos adversos en el niño.

Fertilidad
La fertilidad de ratas machos y hembras no se vio afectada por la metformina cuando ésta se administró a dosis tan altas como 600 mg/Kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos basándose en la comparación de la superficie corporal.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La metformina en monoterapia no provoca hipoglucemia y, por tanto, en este sentido no produce ningún efecto en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (sulfonilureas, insulina o meglitinidas).

4.8. Reacciones adversas

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de apetito, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina en 2 ó 3 tomas al día e incrementar la dosis lentamente.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy rara	Acidosis láctica. El uso de metformina durante periodos largos reduce la absorción y los niveles en suero de la vitamina B12. Se recomienda considerar esta etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica. Se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B12.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Alteraciones del gusto
	No conocida	Encefalopatía
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos se recomienda administrar metformina en 2 ó 3 tomas al día, durante o después de las comidas. Un incremento lento de la dosis

		también contribuye a mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Se han descrito casos aislados de alteración de las pruebas de la función hepática o hepatitis, que se resuelven al retirar el tratamiento con metformina.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy rara	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.
	No conocida	Fotosensibilidad
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	No conocida	Anemia hemolítica
Investigaciones	No conocida	Reducción de nivel de tirotropina en pacientes con hipotiroidismo. Hipomagnesemia en el contexto de diarrea

4.9.Sobredosis

No se han notificado casos de hipoglucemia con dosis de metformina hasta 85 g, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una sobredosis masiva o la presencia de factores de riesgo concomitantes pueden resultar en acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe ser tratada en hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.
Puede ocurrir pancreatitis en el contexto de una sobredosis de metformina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1.Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos hipoglucemiantes orales excluyendo insulinas: biguanidas.

Código ATC: A10BA02

La metformina es una biguanida con efectos anti-hiperglucémicos, que reduce los niveles plasmáticos de glucosa post-prandiales y basales. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

La metformina actúa probablemente por medio de 3 mecanismos:

1. Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis;

2. En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación periférica de glucosa y su utilización;
3. Retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

Metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno, actuando sobre la glucógeno sintetasa.

Metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta la fecha.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico: reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

El uso de metformina se ha asociado a un mantenimiento del peso corporal o una ligera disminución del mismo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía oral de una dosis de metformina, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{max}) es aproximadamente 2,5 horas (t_{max}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido recubierto con película de 850 mg de metformina es aproximadamente del 50 al 60 % en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal.

Con las dosis recomendadas y la posología habitual de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un periodo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramo/ml.

Los alimentos reducen cuantitativamente y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observa una disminución de la concentración plasmática máxima (C_{max}) del 40 %, una disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en tiempo (t_{max}) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se distribuye en eritrocitos. El pico de las concentraciones sanguíneas es menor que el de las plasmáticas y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los eritrocitos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El volumen de distribución medio (Vd) oscila entre 63 y 276 L.

Metabolismo

La metformina se excreta inalterada en la orina. En humanos no se ha identificado ningún metabolito.

Eliminación

La depuración/aclaramiento renal de metformina es >400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras la administración oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de la creatinina, con lo que se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 1450, talco, agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

24 meses. No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Metformina 500mg tabletas recubiertas se presenta en Blister Aluminio-PVC/PVDC ámbar
No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilometro 43 Vía Panamericana Cali-Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia

9. REGISTRO SANITARIO

INVIMA 2008M-0008511

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio de 2015

11. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 24, Mayo de 2012.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 47, Noviembre de 2013.

SANOFI. Metformin and all combinations Global Labeling Update, Version 2.0. 02-Jul-2015